

УДК 616.248-053.2-07

О.О. Шахова, І.Б. Січкарь*

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ ДЛЯ ВЕРИФІКАЦІЇ РЕМІСІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ПІДЛІТКІВ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці
*КУ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці

Резюме. У статті представлені результати аналізу показників неспецифічної гіперреактивності бронхів у 63 хворих на бронхіальну астму підлітків у періоді ремісії. Установлено, що відсутність гіперчутливості бронхів до інгаляцій гістаміну в концентрації менше 2,0 мг/мл, з високою специфічністю (89,7 %) і посттестовою вірогідністю (29,8 %) свідчить про наявність у

підлітків повної клінічно-інструментальної ремісії з вірогідним співвідношенням шансів даної події, що дорівнює 6,0.

Ключові слова: бронхіальна астма, підлітки, лабільність бронхів, гіперсприйнятливості, гіперреактивність.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) у підлітків характеризується непевністю стану та неозначеністю їх лікування [1]. Так, стійка ремісія в даному віці трапляється у 16-52 % випадків, проте в 40-70 % у подальшому виникають рецидиви захворювання, які персистують у доросле життя. Не зважаючи на те, що в підлітків БА набуває легшого перебігу, проте летальність у даному віці в шість разів перевищує її показники [3], порівняно з іншою популяцією дітей. Навіть при стійкій клінічній ремісії в багатьох хворих визначаються маркери запалення бронхів та їх неспецифічної гіперсприйнятливості (НГСБ), що дозволяє припустити часткову ремісію та констатувати високий ризик рецидивів [4]. Разом із тим діагностична і прогностична цінність показників НГСБ залишається до кінця не вивченою, що, у свою чергу, знижує ефективність лікування, особливо в тих випадках, коли воно вимагає індивідуалізованого адресного підходу [5].

Мета дослідження. Для покращення менеджменту бронхіальної астми дослідити діагностичну цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів для підтвердження повної клінічно-інструментальної ремісії бронхіальної астми в підлітковому віці.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети із дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення КУ "ОДКЛ" (м. Чернівці) методом простої випадкової вибірки сформована когорта з 63 дітей підліткового віку, хворих на БА, обстежених в період клінічної ремісії. Середній вік пацієнтів сягав $(14,4 \pm 0,22)$ років (мінімально 10 років, максимально 17 років). Серед обстежених дітей хлопчиків було 11 (17,5 %) та 52 дівчинки (82,5 %). У сільській місцевості проживали 33 дитини (52,4 %), а в обласному центрі та поселеннях міського типу – 30 (47,6 %) хворих. Середня тривалість захворювання в даних пацієнтів становила $8,5 \pm 0,51$ року (95 %ДІ 7,5-9,5 років).

Обстеження проводили в періоді клінічного благополуччя, коли відмінялися препарати, які

могли впливати на маркери НГСБ. З урахуванням вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в повітрі, яке видихується, обстежені підлітки сформували дві групи порівняння. Перша (I) представлена 27 підлітками з повною ремісією БА (за вмістом метаболітів монооксиду нітрогену у видихуваному повітрі менше 40,0 мкмоль/мл, що асоціювало з відсутністю запального процесу в бронхах). Другу II групу сформували 36 підлітків із частковою ремісією БА (за вмістом метаболітів монооксиду нітрогену у видихуваному повітрі більше 40,0 мкмоль/мл, що вказувало на наявність запалення у дихальних шляхах).

Обстеження передбачало визначення в конденсаті видихуваного повітря вмісту метаболітів оксиду азоту за методом Ємченка Н.Л. і співавт. (1994). Дослідження НГСБ до прямих бронхоспазмогенних стимулів проводили за допомогою інгаляційного спірометричного тесту із серійними розведеннями гістаміну з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження [7]. Вираховували концентрацію (ПК_{20Г}) і дозу (ПД_{20Г}) гістаміну, яка викликала зменшення ОФВ₁ на 20% від вихідного. Показники ПК_{20Г} та ПД_{20Г} застосовували для визначення гіперчутливості дихальних шляхів, з урахуванням того, що чим вищою є гіперчутливість бронхів, тим меншими є дані показники. Іншою складовою гіперсприйнятливості дихальних шляхів є гіперреактивність (ГРБ), яку відображує «дозозалежна крива» (ДЗК), зокрема, крутизна нахилу кривої „потік-об’єм” (dose-response slope) під час інгаляційної проби з гістаміном [6, 7]. Установлено, що зі зростанням ГРБ, збільшується показник ДЗК. Лабільність бронхів визначали згідно з рекомендаціями [5] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β₂-адреноміметика короткої дії (200 мкг салбутамолу) з наступним обчисленням показника лабільності бронхів як суми компонентів – індексу бронхоспазму (ІБС) та індексу бронходилатації (ІБД) [5].

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою пакета програм «STATISTICA 7.0» StatSoft Inc. із використанням непараметрич-

них методів обчислення, а також методів біостатистики та клінічної епідеміології [2].

Результати дослідження та їх обговорення.

У таблиці 1 наведені показники НГСБ у підлітків груп порівняння.

Наведені результати дають підстави вважати, що в підлітків із повною ремісією БА відмічене зменшення чутливості бронхів до гістаміну при тенденції до більш високої лабільності бронхів (зокрема, бронходилатації) по відношенню до хворих із частковою ремісією. Це, мабуть, можна пояснити тим, що в період повної ремісії відсутнє чи значно зменшується місцеве запалення бронхів, що, у свою чергу, повертає їм нормальну лабільність у відповідь на наведені вище стимули.

Виходячи з наведених даних, для дослідження діагностичної цінності наведених показників НГСБ у виявленні повної клінічно-інструментальної ремісії астми обрані наступні розділові точки: для ПК₂₀Г – більше 2,0 мг/мл; для ДЗК – менше 2,0 ум.од.; для ПЛБ – більше 20 %; для ІБС – більше 5 %; для ІБД – більше 10 %.

Із урахуванням наведених розподільчих точок, діагностична цінність показників НГСБ у виявленні повної ремісії БА наведена у таблиці 2.

Наведені показники діагностичної цінності маркерів НГСБ дають підстави припустити, що

для підтвердження повної клінічно-інструментальної ремісії БА у підлітків можна використовувати маркери гіперчутливості бронхів до гістаміну, коли концентрація більше 2,0 мг/мл призводить до зменшення ФОВ1 на 20 % від вихідного. Водночас даний тест, через низьку чутливість і передбачувану цінність його негативного результату, недоцільно використовувати з даною метою для скринінгу хворих.

Це припущення підтверджується показниками відношення правдоподібності та змін посттестової вірогідності вибраних тестів для виявлення повної ремісії астми в підлітків (табл. 3).

Помірний показник правдоподібності позитивного результату при використанні як діагностичний прийом чутливості бронхів до гістаміну (ПК₂₀Г > 2,0 мг/мл), який слід розглядати як показник, що підтверджує наявність повної клінічно-інструментальної ремісії БА при позитивній відповіді, та зміни посттестової вірогідності дають підстави вважати, що даний тест можна використовувати для підтвердження повної ремісії БА в підлітків.

Указана теза підтверджується оцінкою ризику досягнення повної ремісії в дітей за використання наведених діагностичних тестів (табл. 4).

Наведені показники ризику досягнення повної ремісії астми в підлітків дають підстави вважати, що вірогідною величиною володіє лише

Таблиця 1

Показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у представників групи порівняння (95 %ДІ)

Період захворювання	Показники				
	ПК ₂₀ Г (мг/мл)	ДЗК (ум.од)	ПЛБ (%)	ІБС (%)	ІБД (%)
часткова ремісія	1,57±0,47 (0,56-2,58)	2,0±0,14 (1,68-2,31)	19,91±4,47 (10,59-29,3)	7,36±2,43 (2,23-12,5)	13,5±3,7 (5,70-21,20)
повна ремісія	0,97±0,32 (0,28-1,66)	2,18±0,11 (1,95-2,41)	18,43±3,15 (11,87-25,0)	6,98±3,16 (0,38-13,59)	10,58±2,67 (5,0-16,20)
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 2

Діагностична цінність (%) показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у виявленні повної ремісії бронхіальної астми в підлітків (95 %ДІ)

Показники	Діагностична цінність				Поширеність	Точність
	чутливість тесту	специфічність тесту	прогностична цінність (+)	прогностична цінність (-)		
ПК ₂₀ Г >2,0 мг/мл	40,9 (26,7-63,7)	89,7 (72,7-97,8)	75,0 (42,8-94,5)	66,7 (49,8-80,9)	43,1 (29,4-57,8)	68,6 (54,1-80,9)
ДЗК <2,0 ум.од	75,0 (47,6-92,7)	46,2 (19,2-74,9)	63,2 (38,4-83,7)	60,0 (26,2-87,8)	55,2 (35,7-73,6)	62,1 (42,3-79,3)
ПЛБ >20%	45,0 (23,1-68,5)	60,0 (36,1-80,9)	52,9 (27,8-77,0)	52,2 (30,6-73,2)	50,0 (33,8-66,2)	52,5 (36,1-68,5)
ІБС >5%	64,8 (36,1-80,9)	44,5 (21,5-69,2)	54,6 (32,2-75,6)	50,0 (24,7-75,4)	52,6 (35,8-69,0)	52,6 (35,8-69,0)
ІБД >10%	57,1 (34,0-78,0)	57,1 (34,0-78,2)	57,1 (34,0-78,2)	57,2 (34,0-78,2)	50,0 (34,2-65,8)	57,1 (41,0-72,3)

Таблиця 3

Відношення правдоподібності та зміни посттестової вірогідності при позитивному і негативному результатах тесту

Діагностичні тести	Відношення правдоподібності		Зміна посттестової вірогідності (%)	
	позитивного результату	негативного результату	позитивного результату	негативного результату
ПК ₂₀ Г > 2,0 мг/мл	4,0	0,7	29,8	10,3
ДЗК < 2,0 ум.од	1,4	0,5	8,2	14,9
ПЛБ > 20%	1,13	0,9	2,9	2,2
ІБС > 5%	1,1	0,9	1,9	2,6
ІБД > 10%	1,33	0,75	7,1	7,1

Таблиця 4

Показники ризику повної ремісії астми в підлітків

Показники	Співвідношення шансів (95%ДІ)	Відносний ризик (95%ДІ)	Абсолютний ризик
ПК ₂₀ Г > 2,0 мг/мл	6,0 (1,4-2,6)	2,3 (0,7-7,4)	0,42
ДЗК < 2,0 ум.од	2,6 (0,5-12,4)	1,6 (0,9-2,8)	0,23
ПЛБ > 20%	1,2 (0,35-4,3)	1,1 (0,5-2,3)	0,05
ІБС > 5%	1,2 (0,3-4,4)	1,1 (0,6-1,9)	0,05
ІБД > 10%	1,8 (0,5-6,0)	1,3 (0,7-2,5)	0,14

показник чутливості бронхів до гістаміну (ПК₂₀Г > 2,0 мг/мл). При цьому реактивність бронхів на гістамін не має суттєвого діагностичного значення, мабуть, тому, що процес ремодуляції бронхів, який її визначає, піддається корекції значно повільніше, ніж саме запалення бронхів, яке відображає ПК₂₀Г.

Слід підкреслити, що для підтвердження часткової ремісії астми в підлітків, як маркер необхідності подальшого протизапального лікування, можна використовувати чутливість бронхів до гістаміну при показнику ПК₂₀Г менше 0,3 мг/мл. При цьому специфічність тесту становить 81,8 % при відношенні правдоподібності позитивного результату 2,5 і підвищенні посттестової вірогідності часткової ремісії на 21,1 %.

Таким чином, наведені вище результати оцінки діагностичної цінності показників НГСБ у підлітків, а також величина клінічно-епідемічного ризику реалізації події, дають підстави вважати, що в представлених популяціях підлітків, хворих на БА, їх можна використовувати для вирішення клінічного завдання щодо верифікації повної клінічно-інструментальної ремісії захворювання. При цьому, жоден із даних тестів не володіє достатнього ступеня правдоподібності як позитивного, так і негативного результату, що, мабуть, пов'язане з тим, що ремісія БА детермінується не лише зміненою ГСБ. Отримані дані також дозволяють вважати, що показники НГСБ до прямих і непрямих стимулів недоцільно використовувати для підтвердження ремісії БА у підлітків на тлі базисної терапії, що проводиться.

Висновки

1. Для підтвердження повної клінічно-інструментальної ремісії бронхіальної астми у підлітковому віці необхідно досліджувати маркери неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих і непрямих стимулів.

2. Відсутність гіперчутливості бронхів до інгаляцій гістаміну в концентрації менше 2,0 мг/мл з високою специфічністю (89,7 %) і посттестовою вірогідністю (29,8 %) свідчить про наявність у підлітків повної ремісії з вірогідним співвідношенням шансів даної події, що дорівнює 6,0.

3. Для підтвердження часткової ремісії астми в підлітків як показник необхідності подальшого лікування можна використовувати чутливість бронхів до гістаміну при показнику ПК₂₀Г менше 0,3 мг/мл. При цьому специфічність тесту становить 81,8 % при відношенні правдоподібності позитивного результату 2,5 і підвищення посттестової вірогідності часткової ремісії на 21,1 %.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні в дітей підліткового віку, хворих на бронхіальну астму, параклінічних маркерів, які відображають основні характеристики захворювання – запалення та гіперсприйнятливості бронхів.

Література

- Беш Л. В. Прогноз і особливості вікової трансформації бронхіальної астми у дітей / Л. В. Беш, І. З. Мушак // Укр. пульмонолог. ж. – 2007. – № 4. – С. 56-59.
- Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
- Короствовцев Д. С. Смертность при бронхиальной астме у детей. / Д. С. Короствовцев, И. В. Макарова // Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года: Аллергология. – 1999. – № 1. – С.19-25.

4. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction / J.P. Parsons, T.S. Hallstrand, J.G. Mastrorade [et al.] // Am. J. of respiratory and critical care medicine. – 2013. – Vol.187, № 9. – P. 1016-1027.
5. Anderson S.D. The use of bronchial provocation tests for identifying asthma / S.D. Anderson, R. Freed, J. Wyndham // Respiratory Medicine. – 2002. – Vol. 3. – P. 77-85.
6. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma / D.M. Dryden, C.H. Spooner, M.K. Stickland [et al.] // Rep. Technol. Assess. (Full Rep). – 2010. – Vol. 189. – P. 1-154.
7. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave. – Lund, Sweden, 1994. – 51 p.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ БРОНХОВ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ РЕМИССИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ

*А.А. Шахова, И.Б. Сичкарь**

Резюме. В статье представлены результаты анализа показателей неспецифической гиперреактивности бронхов у 63 подростков, страдающих бронхиальной астмой в периоде ремиссии. Установлено, что отсутствие гиперчувствительности бронхов к ингаляциям с гистамином в концентрации менее 2,0 мг/мл, с высокой специфичностью (89,7%) и посттестовой вероятностью (29,8%) свидетельствует о наличии у подростков полной клинико-инструментальной ремиссии с вероятным соотношением шансов данного события, равный 6,0.

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, лабильность бронхов, гипервосприимчивость, гиперреактивность.

DIAGNOSTIC VALUE OF THE INDICES OF NONSPECIFIC BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS FOR VERIFICATION OF BRONCHIAL ASTHMA REMISSION IN TEENAGERS

*O.O. Shahova, I.B. Sichkar**

Abstract. The results of an analysis of indices of nonspecific bronchial hyperreactivity in 63 adolescents with asthma in remission are presented in the article. It is established that the absence of bronchial hypersensitivity to inhalation of histamine at a concentration of less than 2,0 mg / ml, with high specificity (89,7 %) and post-test probability (29,8 %) indicates the presence of teenagers complete clinical-instrumental remission with probable ratio chance of this event, equal to 6,0.

Key words: bronchial asthma, adolescents, the lability of the bronchi, hyperresponsiveness, hyperreactivity.

Higher State Educational Institution "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

*Regional Children's Hospital (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. С.В. Сокольник

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 210-213

Надійшла до редакції 29.05.2015 року